

PENGUNAAN SITOLOGI IMPRINT BERSAMAAN DENGAN PEMERIKSAAN FROZEN SECTION PADA KARSINOMA PAYUDARA INVASIF

Nana Liana^{1*}, Aswiyanti Asri², Meta Zulyati Oktora¹

¹ Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Baiturrahmah, Padang

² Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

email: nana.liana@fk.unbrah.ac.id

Received 25 September 2022; accepted 1 Januari 2023; published 20 Januari

ABSTRAK

Karsinoma payudara invasif adalah keganasan terbanyak di dunia maupun di Indonesia. Karsinoma payudara invasif merupakan keganasan yang berasal dari sel epitel kelenjar payudara. Pada kasus dugaan keganasan dibutuhkan tambahan modalitas selain mammografi. Salah satunya dengan frozen section intraoperatif. Tindakan frozen section berguna mengkonfirmasi diagnosis keganasan dan penentuan tatalaksana selanjutnya. Kesalahan interpretasi sediaan frozen section bisa terjadi karena adanya artefak sehingga menghalangi patolog melihat perubahan arsitektur dan detail morfologi sel tumor. Oleh karena itu dibutuhkan Prosedur tambahan untuk menilai morfologi sel seperti sitologi imprint. Telah dilaporkan kasus seorang perempuan usia 68 tahun dengan keluhan benjolan di payudara kiri. Benjolan tanpa disertai nyeri dan tidak ada nipple discharge. Benjolan berukuran 4 cmx3cmx2 cm, warna kulit tidak ada kelainan, ulkus tidak ada, konsistensi padat, agak terfiksir. Pasien didiagnosis sebagai tumor mammae sinistra suspek ganas. Pasien menjalani tindakan operasi mammae sinistra, dengan analisis frozen section intraoperatif bersamaan dengan sitologi imprint. Hasil pemeriksaan mikroskopik imprint sesuai dengan frozen section yaitu carcinoma mammae. Frozen section adalah prosedur yang bermanfaat untuk mengkonfirmasi diagnosis yang diduga ganas secara klinis. Penggunaan sitologi imprint bersamaan dengan frozen section dapat mengatasi kesulitan menilai morfologi sel sehingga meningkatkan akurasi diagnosis.

Kata kunci: Frozen Section, Karsinoma Payudara Invasif, Sitologi Imprint

ABSTRACT

Utilisation Imprint Cytology With Frozen Section Examination In Invasive Breast Carcinoma. Invasive breast carcinoma is the most common malignancy in the world and Indonesia. Invasive breast carcinoma is a malignancy originating from the epithelial cells of the breast glands. In cases of suspected malignancy, need others procedure except mammography that is intraoperative frozen section. Frozen section is useful in confirming the diagnosis of malignancy and determining the next treatment. Misinterpretation of frozen section preparations can occur due to artifacts can obscure the architectural of neoplastic cell. Therefore, an additional technique is required to evaluate cell morphology by using imprint cytology. We reported a case of a 68-year-old woman with complaints of a lump in the left breast. The mass was painless and no nipple discharge. The size was 4 cmx3cmx2 cm, no change in skin color, no ulcers, solid consistency, somewhat fixed. The patient was diagnosed as a suspected malignant breast tumor. The patient underwent intraoperative frozen section analysis along with imprint cytology. The results of imprint cytology accordance with the frozen section, as breast carcinoma. Frozen section is a useful procedure to confirm the diagnosis of suspected clinical malignancy. The use of imprint cytology together with frozen sections can overcome the difficulty of assessing cell morphology and increasing diagnosis accuracy.

Keywords: *Frozen Section, Invasive Breast Carcinoma, Imprint Cytology*

1. Pendahuluan

Karsinoma payudara invasif merupakan keganasan yang berasal dari sel epitel kelenjar payudara. Subtipe yang tersering (55-80%) adalah Invasive carcinoma mammae of no special type (NST).¹ Berdasarkan data Globocan 2020, kanker payudara menempati urutan pertama di dunia. Diperkirakan terdapat 2,2 juta kasus baru kanker payudara (11,7%) pada tahun 2020 di seluruh dunia dan 65.858 kasus di Indonesia.²

Penanganan karsinoma payudara berkembang secara signifikan. Banyak pemeriksaan yang bisa dilakukan dalam menegakkan diagnosis karsinoma payudara, salah satunya frozen section. Pemeriksaan frozen section adalah suatu tindakan diagnostik intraoperatif. Pemeriksaan ini bermanfaat untuk mengkonfirmasi diagnosis tumor yang diduga ganas secara klinis sehingga dapat mengarahkan tatalaksana selanjutnya.³ Jika diagnosis tumor ganas maka mastektomi segera dilakukan.⁴

Frozen section juga dapat digunakan untuk penilaian batas sayatan intraoperatif. Standar tatalaksana pasien karsinoma payudara stadium awal di negara maju adalah breast conserving surgery (BCS). Salah satu komplikasi yang paling ditakuti dari BCS adalah rekurensi ipsilateral karena batas sayatan tidak bebas tumor. Oleh karena itu kepastian adanya batas sayatan yang bebas tumor merupakan suatu hal yang penting dalam BCS. Penilaian batas sayatan dari pemeriksaan makroskopik sampel yang direseksi tidak akurat yaitu hanya 25% kasus. Hal ini menunjukkan bahwa analisis intraoperatif batas sayatan menggunakan frozen section efektif untuk mengurangi operasi tambahan.^{5,6}

Frozen section pada payudara memiliki kesulitan tersendiri. Hal ini dikaitkan dengan komposisi jaringan lemak yang banyak pada payudara dan ukuran tumor yang kecil, sangat sulit untuk ditafsirkan pada frozen section. Oleh karena itu dibutuhkan prosedur tambahan yang bermanfaat saat pemeriksaan frozen section³. Salah satu prosedur yang digunakan adalah

sitologi imprint untuk membantu dalam menilai morfologi sel tumor.^{4,7}

Sitologi imprint termasuk metode alternatif intraoperatif. Metode ini sederhana dan pengerjaannya cepat yang membutuhkan waktu 15 menit.⁸ Suatu studi melakukan penilaian batas intraoperatif karsinoma payudara invasif dengan metode sitologi imprint diikuti frozen section pada *breast conserving surgery* (BCS). Diperoleh hasil optimal dalam menentukan batas sayatan yang positif. Pengerjaan kedua metode sekaligus dapat mengkompensasi kelemahan dari penggunaan frozen section dan sitologi imprint secara terpisah.⁹

2. Laporan Kasus

Seorang pasien perempuan, usia 68 tahun, datang dengan keluhan bengkak pada payudara kiri sejak 1 bulan. Tempak benjolan sebesar telur puyuh, perabaan padat dan tidak nyeri. Riwayat discharge nipple tidak ada. Riwayat keluarga dengan penyakit tumor di payudara dan organ lain tidak ada. Riwayat menggunakan alat kontrasepsi hormonal tidak ada. Pasien termasuk kategori obesitas dengan berat badan 90 kg.

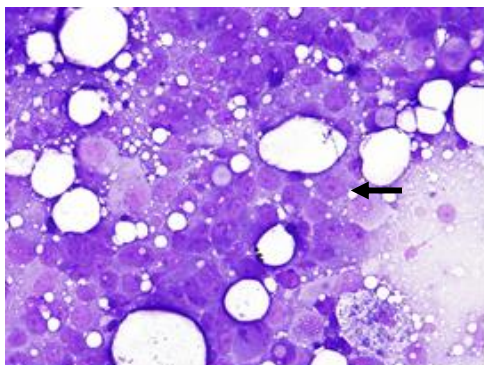
Status lokalis regio mammae sinistra teraba massa berukuran 4cm x 3cm x 2cm, tidak ada perubahan warna kulit, ulkus tidak ada, retraksi puting tidak ada dan peau d'orange tidak ada. Palpasi perabaan keras padat, agak terfiksir, nyeri tekan tidak ada. Pembesaran KGB regio aksila tidak ada. Temuan anamnesis dan pemeriksaan fisik sebagai tumor ganas belum dapat disimpulkan. Pasien membutuhkan pemeriksaan penunjang mamografi mammae sinistra dan didapatkan hasil kesan carcinoma mammae.

Pasien menjalani tindakan operasi mammae sinistra, dengan analisis frozen section intraoperatif. Intraoperatif jaringan tumor dikirim ke laboratorium Patologi Anatomi RS Islam Siti Rahmah. Gambaran makroskopik menunjukkan massa berwarna putih padat disertai jaringan lemak, ukuran 3cmx2cmx1cm dengan batas ireguler (gambar 1).



Gambar 1. Jaringan tumor berwarna putih, padat berlemak, batas ireguler.

Kemudian dilakukan pembuatan sediaan imprint dengan cara menempelkan langsung massa ke kaca objek lalu diwarnai dengan pewarnaan Hematoksilin Eosin dan Giemsa. Hasil gambaran mikroskopik menunjukkan apusan yang seluler terdiri atas sebaran dan kelompokan sel-sel neoplastik. Sel-sel dengan inti besar, pleomorfik, vesikuler, kromatin kasar, anak inti nyata. Sel-sel ini tersusun berkelompok dan ada yang tersusun solid (gambar 2).

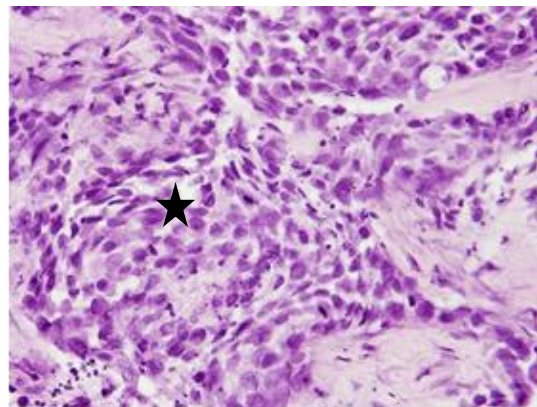


Gambar 2 sitologi imprint. Sebaran sel neoplastik dengan inti pleomorfik, kromatin kasar, anak inti nyata, membran sel ireguler (tanda panah) (pembesaran 40x10)

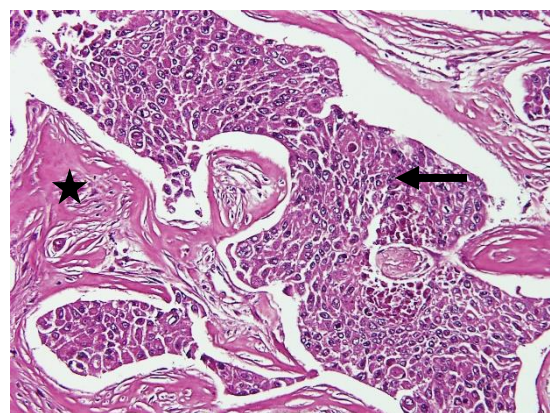
Hasil analisis frozen section mikroskopik menunjukkan jaringan payudara terdiri atas jaringan lemak dan jaringan ikat fibrokolagen padat mengandung proliferasi sel-sel neoplastik yang tersusun membentuk struktur solid dan tumbuh infiltratif ke stroma. Sel-sel ini mempunyai karakteristik inti pleomorfik, nukleoli ada yang nyata (gambar 3). Diagnosis ditegakkan sebagai carcinoma mammae. Pasien

selanjutnya menjalani *modified radical mastectomy* (MRM).

Sampel dari tindakan MRM dibuatkan blok paraffin untuk konfirmasi diagnosis histopatologi. Sampel terdiri atas 2 kantong jaringan dengan label massa dan kelenjar getah bening (KGB). Hasil mikroskopik sediaan histopatologi label massa menunjukkan jaringan ikat yang desmoplasia, mengandung sel-sel neoplastik dengan struktur lembaran dan solid. Sel-sel ini memiliki inti pleomorfik, vesikular, anak inti nyata, mitosis atipik ditemukan $>24/10\text{HPF}$ (gambar 4). Ditemukan daerah nekrosis dan sebaran sel-sel limfosit peritumoral. Tampak adanya emboli sel tumor di dalam pembuluh darah.

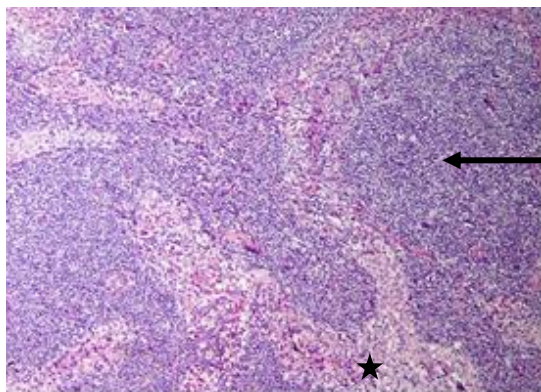


Gambar 3 mikroskopik frozen section. Sel neoplastik tersusun solid dengan inti pleomorfik, anak inti ada yang nyata (tanda bintang) (pembesaran 40x10).



Gambar 4. mikroskopik histopatologi label massa. tampak sel neoplastik tersusun solid (tanda panah) diantara stroma yang desmoplasia (tanda bintang) (pembesaran 20x10).

Sediaan kedua label KGB, secara mikroskopik menunjukkan jaringan KGB dengan kapsul jaringan ikat. Subkapsular terdapat proliferasi folikel dengan sentrum germinativum dengan ukuran bervariasi serta terdapat sinus-sinus yang melebar yang mengandung histiosit. Pada sediaan ini tidak ditemukan invasi sel neoplastik ke jaringan KGB (gambar 5). Diagnosis definitif kasus ini adalah invasif carcinoma mammae of No Special Type (NST), grade III, invasi limfovaskular positif.



Gambar 5 mikroskopik label KGB. Terdapat proliferasi folikel dengan sentrum germinativum (tanda panah) dan sinus yang melebar (tanda bintang).

3. Diskusi

Karsinoma payudara adalah keganasan terbanyak yang ditemukan pada perempuan baik dinegara maju maupun negara berkembang². Frozen section pada karsinoma payudara bermanfaat untuk mengkonfirmasi diagnosis yang diduga karsinoma secara klinis dimana hasil diagnosisnya segera dipergunakan untuk keputusan terapi intraoperatif.³

Pada kasus ini, pasien datang dengan keluhan benjolan pada payudara kiri yang semakin membesar hingga sebesar telur puyuh. Pada pemeriksaan fisik regio mammae sinistra teraba massa berukuran 4x3x2 cm, konsistensi padat, agak terfiksir, dan tidak ada nyeri tekan. Berdasarkan keluhan tersebut belum dapat menyimpulkan bahwa benjolan adalah tumor

ganas karena gejala yang sama juga dapat ditemukan pada kelainan payudara jinak. Oleh karena itu dibutuhkan tambahan pemeriksaan mamografi.

Pemeriksaan penunjang mamografi merupakan pemeriksaan paling dasar untuk imaging payudara.¹⁰ Gambaran mamografi karsinoma payudara invasif berupa massa tidak berbatas tegas, tepi bayangan tumor memberi gambaran menyebar “speculated“ secara radier baik disertai kalsifikasi atau tanpa kalsifikasi.¹¹ Hasil mamografi pasien ini adalah mengesankan suatu carcinoma mammae.

Pasien kemudian menjalani tindakan frozen section intraoperatif untuk memastikan diagnosis dan tatalaksana selanjutnya. Analisis frozen section intraoperatif merupakan metode alternatif yang dapat dilakukan dalam periode waktu relatif pendek sehingga dapat dilakukan intraoperatif. Menurut Kim MJ et al, beberapa studi melaporkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas analisis frozen section intraoperatif berkisar antara 58,1% sampai 100% dan 77,8% sampai 100%. Akurasi analisis frozen section intraoperatif berkisar 83% sampai 98%.¹²

Pemeriksaan frozen section tidak direkomendasikan untuk diagnosis yang ditegakkan secara mammografi pada lesi yang tidak teraba. Hal ini disebabkan sampel jaringan dapat berubah oleh proses pembekuan sehingga menjadi lebih sulit untuk diinterpretasikan pada pembedahan sediaan histopatologi blok paraffin. Selain itu beberapa bagian dari jaringan bisa hilang saat proses pengerjaan frozen section. Oleh karena itu pemeriksaan frozen section diindikasikan pada lesi dengan ukuran minimal diameter 1cm.³

Sebuah penelitian melaporkan, kesalahan interpretasi pada sediaan frozen section sering terjadi karena adanya artefak. Artefak ini akan menghalangi patologi melihat perubahan arsitektur dan detail morfologi dari sel epitel sehingga akan sulit untuk mengevaluasi lesi proliferasi epitel atau lesi jinak seperti sklerosis adenosis dari suatu karsinoma invasif.¹³ Selain itu, komposisi mammae yang sebagian besar terdiri atas jaringan lemak sangat mempengaruhi saat

pembekuan. Dimana jaringan lemak mempunyai kesulitan tersendiri pada saat pembekuan.¹⁴

Hal ini dapat dihindarkan dengan cara meminimalisir pengambilan jaringan lemak pada saat pengambilan sampel frozen section.¹⁴ Adapun kesulitan untuk melihat morfologi sel pada frozen section dapat dibantu dengan penggunaan imprint secara bersamaan.⁵

Imprint memiliki teknik yang sederhana, cepat, serta hemat biaya dengan tingkat keakuratan yang cukup baik.⁵ Pada pasien ini hasil pemeriksaan imprint secara mikroskopik memberikan kesan carcinoma mammae. Morfologi sel yang ditampilkan kasus ini cukup representatif. Inti terwarnai dengan jelas sehingga detail inti lebih mudah dinilai. Pada gambaran mikroskopik frozen section kasus ini, struktur pertumbuhan sel neoplastik yang infiltratif ke stroma dapat dinilai akan tetapi gambaran inti tidak terlalu jelas. Penggunaan sitologi imprint bersamaan dengan pemeriksaan frozen section dapat membantu dalam melihat morfologi sel tumor. Kombinasi pemeriksaan frozen section dengan imprint dapat meningkatkan akurasi diagnosis.⁵

Hal ini sesuai dengan penelitian pada 522 pasien kanker payudara. Penelitian tersebut memperoleh positif palsu dari sitologi imprint sebesar 13,4 %. Adapun penggunaan kombinasi sitologi imprint dengan frozen section menurunkan angka positif palsu menjadi 2,5 %.¹⁵

Penggunaan sitologi imprint dapat menjadi tambahan prosedur yang bermanfaat untuk pemeriksaan frozen section. Sitologi imprint ini dianjurkan pada lesi yang terbukti secara makroskopik dan untuk penilaian rutin batas sayatan lumpektomi. Akan tetapi sitologi imprint tidak dapat dilakukan tersendiri karena dapat menyebabkan hasil false negative pada lower grade carcinoma dan karsinoma invasif.³

Kemampuan pemeriksaan frozen section untuk membedakan sel-sel kanker infiltratif dari lesi jinak, infiltrat limfosit, nekrosis lemak tergantung pada pengambilan sampel yang adekuat dan dasar morfologi sel. Hal yang paling penting untuk diingat adalah frozen

section bukan diagnostik definitif dan diagnosis bisa ditangguhkan sampai sediaan blok paraffin selesai.⁴

4. Kesimpulan

Frozen section adalah prosedur yang bermanfaat untuk mengkonfirmasi diagnosis yang diduga ganas secara klinis. Penggunaan sitologi imprint bersamaan dengan frozen section dapat mengatasi kesulitan menilai morfologi sel sehingga meningkatkan akurasi diagnosis.

Daftar Pustaka

1. Board WHO of TE. Breast tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
3. Hoda SA, Brogi E, Koerner FC RP. Rosen's Breast Pathology. 4th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer; 2014. 4413–67 p. p.
4. Stuart J. Schnitt CLC. Biopsy interpretation of the breast. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and wilkins; 2013. 78–89 p.
5. Hicks, David G SCL. Diagnostic Pathology: Breast. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
6. Moinfar F. Essentials of Diagnostic Breast Pathology. New york: Springer; 2007.
7. Society A cancer. Breast cancer fact and figure 2017-2018. Atlanta: American cancer society; 2017. 1–28 p.
8. Karla Esbona, MS, Zhanhai Li, PhD, and Lee Wilke M. Intraoperative Imprint Cytology and Frozen Section Pathology for Margin Assessment in Breast Conservation Surgery: A Systematic

- Review. 2014;13(12):871–82.
9. Matsuzaki T, MNTATSSSH. Effect of intraoperative imprint cytology followed by frozen section for margin assessment in breast-conserving surgery. *Cancer Res.* 2020;80(4):4–13.
 10. Dabbs DJ. *Breast Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.
 11. Ramli M. Update Breast Cancer Management. *Maj Kedokt Andalas.* 2015;38(1):28–53.
 12. Kim MJ, Kim CS, Park YS, Choi EH, Han KD. The Efficacy of Intraoperative Frozen Section Analysis During Breast-Conserving Surgery for Patients with Ductal Carcinoma In Situ. 2016;205–10.
 13. Namdar ZM, Omidifar N, Arasteh P, Akrami M, Tahmasebi S, Nobandegani AS, et al. How accurate is frozen section pathology compared to permanent pathology in detecting involved margins and lymph nodes in breast cancer? *World J Surg Oncol.* 2021;19(1):1–7.
 14. Mohsin SK. *Frozen Section Library: Breast*. London: Springer; 2011.
 15. Tamanuki T, Namura M, Aoyagi T, Shimizu S, Suwa T, Matsuzaki H. Effect of Intraoperative Imprint Cytology Followed by Frozen Section on Margin Assessment in Breast-Conserving Surgery. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2021;28(3):1338–46. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08955-z>

